

### Dispositif et procédé pour la fabrication de particules

L'invention concerne un dispositif pour la fabrication de microparticules  
5 ou de nanoparticules ainsi que sa mise en œuvre dans un procédé de fabrication desdites particules.

Il est connu de réaliser des microparticules et des nanoparticules par la mise en œuvre de procédés dans lesquels une phase organique est  
10 mélangée à une phase aqueuse. La réalisation de nanoparticules et de microparticules industriellement, pose un problème du fait de leur petite taille. Différents procédés et mises en œuvre de dispositifs pour la réalisation de microparticules et de nanoparticules sont décrits dans la littérature. Il est notamment connu d'utiliser des techniques telles que la  
15 nébulisation dans un courant d'air chaud (spray -drying) ou froid (spray -cooling), la séparation de phase, l'émulsion - extraction de solvant, l'émulsion -évaporation de solvant ou encore des fluides supercritiques.

Par ailleurs, avec les techniques couramment utilisées, il est notamment  
20 difficile d'obtenir des particules de formes régulières et de tailles homogènes. De plus, des difficultés lors de l'étape d'isolation de telles particules, notamment, par filtration ou par tamisage, ne permettent pas d'optimiser le rendement de fabrication.

25  
EP 0471 036 décrit un procédé de fabrication de nanoparticules et de microparticules dans lequel, dans un homogénéisateur de type Silverson, une phase organique est dispersée dans un milieu saturé en solvant identique à celui contenu dans ladite phase organique, de manière à  
30 former une première émulsion huile dans l'eau. Cette émulsion, constituée de micro-gouttes, est transférée aussi rapidement que possible dans un

- 2 -

milieu permettant d'extraire 20 à 30% du solvant contenu dans les micro-gouttes. Cette seconde étape permet d'obtenir des microparticules et nanoparticules durcies. Par ailleurs, le problème rencontré avec ce procédé est qu'il faut adapter l'équipement en fonction des quantités de la phase  
5 organique de départ.

WO 98/35654 décrit un procédé en continu pour la fabrication de microparticules. Avec le dispositif utilisé, le procédé ne permet pas d'obtenir des particules de taille définie et de forme régulière. En effet, le  
10 positionnement des entrées des phases et celui de la sortie du compartiment d'homogénéisation sont tels qu'un volume d'air occupe en partie le compartiment d'homogénéisation tout au long de la phase d'homogénéisation et de ce fait des turbulences se créent dans le compartiment entraînant la formation de particules de forme irrégulières.

15 WO 03/033097 concerne l'utilisation d'un appareil rotor/stator pour la fabrication de fines particules par mode de précipitation ou de cristallisation. Dans le dispositif de cet art antérieur il n'est pas fait usage d'une canule et encore moins d'un moyen d'entrée perforé pour une  
20 meilleure diffusion des phases dans la chambre d'homogénéisation. Par ailleurs, le rotor utilisé est un rotor avec des parois ayant une structure type « trémie ». De plus, les phases mises en jeu subissent des forces de brassage pour leur mélange.

Enfin, il est à noter que le positionnement de la sortie est telle qu'un vide  
25 se forme inévitablement ce qui ne favorise pas la formation de petites particules de forme régulière.

Dans le dispositif selon la présente invention du fait du positionnement perpendiculaire des dents du rotor / stator, les deux phases passent à  
30 travers les dents et ce sont les forces de cisaillement qui contribuent à une

bonne homogénéisation du mélange et la réalisation de particules régulières de petite taille.

Les problèmes rencontrés par le passé ont pu être résolus par le dispositif selon l'invention et sa mise en œuvre dans un procédé en continu pour la  
5 fabrication de nanoparticules ou de microparticules selon l'invention.

L'un des buts de la présente invention est donc de proposer un dispositif permettant un contrôle de la taille du produit fini et permettant, ainsi, de réaliser en continu aussi bien des nanoparticules que des microparticules  
10 de forme régulière.

Un autre but de la présente invention est d'optimiser un procédé de fabrication de nanoparticules ou de microparticules en mettant en œuvre le dispositif selon l'invention de manière à réaliser rapidement et en  
15 continu des nanoparticules ou des microparticules de forme régulière, solides et individualisées.

Un des objets de la présente invention est un dispositif comprenant un compartiment d'homogénéisation, comprenant lui-même un système de remplissage, un système de rotor / stator et un moyen de sortie, pour la  
20 fabrication en continu de microparticules ou de nanoparticules à partir, au moins, d'une phase aqueuse et d'une phase organique.

Un autre objet de la présente invention est un procédé de fabrication de  
25 microparticules ou de nanoparticules mettant en œuvre ledit dispositif.

De plus, dans la suite de la description, on emploiera l'expression « un système de rotor / stator » pour désigner un système constitué d'une pièce fixe, « le stator », dans laquelle est emboîtée une pièce mobile, « le  
30 rotor ». Dans un mode particulier de l'invention, « le rotor » et « le stator »

sont munis de dents permettant, par rotation, le mélange de différentes substances et leur homogénéisation.

On emploiera l'expression « dents du rotor » pour désigner les parties  
5 saillantes du rotor et du stator.

On emploiera, dans la suite de la description, l'expression « compartiment d'homogénéisation » pour désigner l'enceinte fermée dans laquelle les phases sont mises en contact et se mélangent de manière homogène.

10

Dans la suite de la description, on utilisera l'expression « perforations » pour désigner des trous de taille inférieure ou égale 1 mm.

Dans la suite de la description, on emploiera l'expression « canule » pour  
15 désigner un conduit permettant le passage de substances.

On emploiera, dans la suite du texte, l'expression « substance active » pour désigner une substance ayant au moins une caractéristique pharmaceutique.

20

On emploiera, dans la suite du texte, l'expression « solvant » pour désigner le milieu organique dans lequel on solubilise un ou plusieurs polymères.

25 On emploiera l'expression « polymère », dans la suite du texte, pour désigner la matrice constituées d'unités polymérisées jouant le rôle d'agent contrôlant la libération des substances actives.

On emploiera l'expression « récipient tampon » pour désigner le récipient  
30 placé en sortie du compartiment d'homogénéisation dans le but de

- 5 -

recueillir un volume suffisant de suspension de particules, permettant d'amorcer une pompe pour la filtration ou l'ultrafiltration des particules.

On emploiera l'expression « phase aqueuse » pour désigner la phase  
5 externe composée au moins d'eau et de surfactant permettant l'extraction du solvant organique et le durcissement des particules.

On emploiera l'expression « surfactant » ou « tensio actif » pour désigner la substance ajoutée dans la phase aqueuse permettant de stabiliser  
10 l'émulsion.

On emploiera l'expression « phase organique » pour désigner la solution ou la suspension ou l'émulsion comprenant au moins un polymère et une substance active.

15

La présente invention concerne un dispositif pour la fabrication en continu de microparticules ou de nanoparticules à partir au moins d'une phase aqueuse et d'une phase organique, constitué par un compartiment d'homogénéisation (1) comprenant au moins une entrée (2) pour délivrer  
20 la phase organique, une entrée (3) pour délivrer la phase aqueuse, un système mélangeur (4) et une sortie (5), caractérisé en ce que

- a) l'entrée (2) est une canule pour délivrer la phase organique et est positionnée co-axialement à l'axe dudit système mélangeur (4),
- b) l'embout (6) de ladite canule est dans un volume (A) délimité par le  
25 système mélangeur (4) dans le compartiment d'homogénéisation (1),
- c) l'embout (7) de l'entrée (3) est dans le volume (B) délimité entre la paroi (8) du compartiment d'homogénéisation (1) et l'extrémité (9) du système mélangeur (4), et
- d) la sortie (5) est dans la paroi supérieure du compartiment  
30 d'homogénéisation.

- 6 -

Dans le dispositif selon la présente invention, l'entrée (2) et la sortie (5) sont positionnées de telle manière que l'on puisse éviter un excès d'entrée d'air dans le compartiment d'homogénéisation afin d'éviter la formation de particules déformées.

- 5 L'entrée (2) est positionnée co-axialement à l'axe du système mélangeur (4), soit dans l'axe dudit système, et la sortie (5) est dans la paroi supérieure du compartiment d'homogénéisation(1).

- Dans le dispositif selon la présente invention, l'entrée (2) est une canule pour délivrer la phase organique et l'entrée (3) pour délivrer la phase  
10 aqueuse sont disposées de telle manière que ces deux phases sont délivrées simultanément et de manière homogène dans le compartiment d'homogénéisation (1).

- De plus, pour favoriser une bonne dispersion de la phase organique dans  
15 la phase aqueuse, l'embout (6) de ladite canule est dans un volume (A) délimité par le système mélangeur (4) dans le compartiment d'homogénéisation (1) et l'embout (7) de ladite entrée (3) est dans un volume (B) délimité entre la paroi (8) du compartiment d'homogénéisation (1) et l'extrémité (9) du système mélangeur (4).

20

De préférence, dans le dispositif selon l'invention, la canule est fermée ou non à son embout (6) et présente des perforations (10), de manière à favoriser une dispersion fine de la phase organique dans la phase aqueuse, dans le compartiment d'homogénéisation (1).

25

Les perforations (10) se trouvent sur la partie finale de la canule entrant dans le volume (A). Elles peuvent être sur une ou plusieurs rangées ou de manière aléatoire.

- 30 Dans un mode de réalisation du dispositif selon l'invention, le nombre de perforations est au minimum de 1 à 5. Dans un mode avantageux de

- 7 -

réalisation, le nombre est de 1 à 10 et dans un mode encore plus avantageux, le nombre est de 1 à 20.

Les perforations (10) peuvent être obtenues mécaniquement par perforation de la paroi de la canule à l'aide d'un micro-foret ou d'un laser, par exemple.

On peut également utiliser une canule dont la partie finale se trouvant dans le volume (A), est dans un matériel comme, par exemple, du verre fritté ou de la maille métallique. On a ainsi une canule dont la partie finale a une multitude de perforations (10) pouvant être de dimension inférieure à 0,01 mm.

Les perforations (10) peuvent être de 0,01 mm à 1 mm. De préférence, les perforations (10) sont de 0,01 mm à 0,9 mm et de manière encore plus préférée de 0,01 mm à 0,7 mm. Le choix de la dimension des perforations permet également d'optimiser la dispersion de la phase organique dans la phase aqueuse dans le compartiment d'homogénéisation (1), mais, surtout, d'optimiser l'exactitude de la taille souhaitée des nanoparticules ou des microparticules.

Dans le dispositif selon l'invention, la vitesse tangentielle du système mélangeur (4) est de 1,5 m/s à 50 m/s et de manière préférée de 2,5 m/s à 41 m/s.

Dans un mode de réalisation de l'invention, le système mélangeur (4) est un rotor (11) / stator (12).

Le système rotor (11) / stator (12) peut comprendre au moins une rangée de dents (13) et l'espacement (14) entre les dents (13) peut être de 1 à 4 mm. Plus l'espacement est petit, plus il est aisé de réaliser des particules

de petite taille. A l'inverse, plus l'espacement est grand, plus il est aisé de réaliser des particules de taille plus grande.

De préférence, les dimensions du système de rotor (11) / stator (12) sont  
5 telles que ledit système occupe 4% à 40% du volume du compartiment d'homogénéisation (1).

La présente invention a également pour objet un procédé en continu de fabrication de microparticules ou de nanoparticules mettant en œuvre le  
10 dispositif selon l'invention.

Ledit procédé est tel que l'on délivre simultanément une phase organique comprenant au moins une substance active, un polymère et un solvant par l'entrée (2) qui est une canule et une phase aqueuse comprenant au moins  
15 un surfactant par l'entrée (3) dans le compartiment d'homogénéisation (1) dans lequel le système mélangeur (4) a une vitesse tangentielle de 1,5 m/s à 50 m/s permettant simultanément la formation d'une émulsion desdites phases et l'extraction du solvant contenu dans la phase organique, de manière à obtenir une suspension de particules à partir de laquelle on  
20 isole les nanoparticules ou les microparticules.

De préférence, dans le procédé selon l'invention mettant en œuvre ledit dispositif, la vitesse tangentielle du système mélangeur (4) est de 1,5 m/s à 50 m/s et au moins de 2,5 m/s à 41 m/s.

25

De préférence, dans le procédé selon l'invention, le système mélangeur (4) est un système rotor (11) / stator (12).

Dans un mode préféré du procédé selon l'invention, on délivre la phase  
30 organique par la canule qui est fermée ou non à son embout (6) et qui présente des perforations (10), de manière à disperser de manière radiale



ladite phase dans la phase aqueuse dans le compartiment d'homogénéisation (1).

Pour isoler les nanoparticules ou les microparticules à partir de la suspension de particules, on peut évacuer ladite suspension par la sortie (5) du compartiment d'homogénéisation (1) puis effectuer une filtration directe ou tangentielle. On peut également effectuer une sédimentation simple ou forcée à l'aide d'un dispositif de type centrifugation en continu ouessoreuse, après évacuation de ladite suspension par la sortie (5) du compartiment d'homogénéisation (1).

Dans un mode réalisation du procédé selon l'invention pour la fabrication de nanoparticules, on isole les nanoparticules à partir de la suspension de particules en évacuant ladite suspension par la sortie (5) du compartiment d'homogénéisation (1) dans un récipient tampon puis on effectue en continu une ultrafiltration de ladite suspension.

Dans un autre mode réalisation du procédé selon l'invention pour la fabrication de microparticules, on isole les microparticules à partir de la suspension de particules en évacuant ladite suspension par la sortie (5) du compartiment d'homogénéisation (1) dans un récipient tampon puis on effectue en continu une filtration de ladite suspension.

Dans le procédé selon l'invention, la phase organique peut comprendre 1 à 30% de polymère dans au moins un solvant, mais au moins 2 à 25% et en tous les cas 5 à 20 %.

Le mélange polymère-substance active présent dans la phase organique peut comprendre 0,1 à 50% de substance active mais au moins 0,5 à 40% de substance active et en tous les cas 1 à 30% de substance active.

- 10 -

Dans le procédé selon la présente invention mettant en œuvre ledit dispositif, la phase organique peut être sous forme de solution, d'émulsion ou de suspension.

- 5 La phase organique est sous forme de solution lorsque la substance active est solubilisée avec les autres composés de la phase organique.

La phase organique est sous forme d'émulsion lorsque la substance active est solubilisée dans de l'eau puis émulsionnée avec les autres composés de  
10 la phase organique.

Enfin la phase organique est sous forme de suspension lorsque la substance active n'est pas solubilisée et qu'elle se trouve sous forme dispersée dans la phase organique.

15

La substance active hydrosoluble peut notamment être un peptide, un polypeptide, une protéine ou respectivement un sel acceptable d'un point de vue pharmaceutique.

- 20 Selon la présente invention, la substance active peut être la gonadoréline (LHRH) ou un de ses dérivés (agonistes et antagonistes), la thyrotropine (TSH), la protiréline (TRH), l'hormone folliculo-stimulante (FSH), la parathyrine (PTH), l'insuline et autres peptides hypoglycémiants, le C-peptide, les analogues de l'exenatide, les analogues du GLP-1 et autres  
25 peptides anti-obésité, les antagonistes du récepteur TCR des lymphocytes, la somatostatine ou un de ses dérivés, la corticotropine (ACTH), une hormone de croissance (GH), la somatoréline (GHRH), le peptide libérant l'hormone de croissance (GHRP), la calcitonine, l'endorphine, un interféron, une interleukine, le facteur de nécrose tumorale (TNF),  
30 l'érythropoïétine (EPO), un facteur stimulant une colonie (G-CSF, GM-CSF, M-CSF), un facteur de croissance des nerfs (NGF), une somatomédine

- 11 -

(IGF), l'amyline et ses analogues synthétiques, la bone morphogenic protein (BMP), la sérotonine, le GABA, la superoxyde dismutase, un immunomodulateur (EGF, LPS), un anticancéreux tel que l'actinomycine D, le bléomycine, le busulfan, le carboplatine, le cisplatine, l'oxaliplatine, la carmustine, le chlorambucile, la cladribine, la cyclophosphamide, la cytarabine, la dacarbazine, la daunorubicine, la doxorubicine, l'estramustine, l'étoposide, la floxuridine, la fludarabine, la fluorouracile, l'hexaméthylmélatamine, l'hydroxyurée, l'idarubicine, l'ifosfamide, l'asparaginase, la lomustine, la méchloréthamine, le melphalan, le mercaptopurine, le méthotrexate, la mithramycine, la mitomycine C, la mitotane, la mitozantrone, la pentostatine, la procarbazine, la streptozocine, la teniposide, la thioguanine, la thiopeta, la vinblastine, la vincristine et semblables ; un antiviral ; un analgésique tel que le chlorhydrate de péthidine, le tartrate de lévorphanol, le chlorhydrate de morphine, l'oxymorphone; un antagoniste de narcotiques tels que naloxone, naltrexone ou autres ; un anesthésique local tel que la lidocaïne, la xylocaïne et semblables; la cyclosporine et dérivés ; un antiépileptique ; un antidépresseur ; un anticoagulant tel que l'héparine naturelle ou synthétique ; un inhibiteur de l'élastase telle que l'EPI-hNE, particulièrement l'EPI-hNE4; une substance pour le traitement de la dégénérescence rétinienne telle qu'un stéroïde ou autre substance peptidique, un antifongique ; un inhibiteur de la résorption osseuse tel un biphosphonate, l'alendronate, et semblables; un antigène de bactéries, un virus, un antidiabétique tel que le glizipide ; un enzyme ; un acide nucléique ; un neuroleptique antipsychotique tel que l'olanzapine, la rispéridone, et semblables ; un inhibiteur de l'alpha-réductase tel que le finastéride ou le dutastéride ; un inhibiteur de l'aromatase tel que l'anastrosole et l'exémestane ; une hormone telle que les thyroxines, les estrogènes ; une substance pour la thérapie hormonale telle que le tamoxifène et le 4-OH tamoxifène ; une vitamine ; l'huperzine et ses dérivés

- 12 -

La substance active peut être un sel de peptide. Elle peut être un mono-, di-, ou tri - sel. Selon la présente invention, le sel de peptide peut être un sel formé avec un acide inorganique tel que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique ou l'acide nitrique, par exemple. Il peut également être un sel  
5 formé avec un acide organique, tel que, par exemple, l'acide carbonique, l'acide bicarbonate, l'acide succinique, l'acide acétique, l'acide propionique ou l'acide trifluoroacétique. De préférence, le sel de peptide est un sel formé avec un acide organique et de manière avantageusement préférée l'acide organique est l'acide acétique ou l'acide pamoïque.

10

La substance active préférée est l'olanzapine, l'alendronate, le tamoxifène, le 4-OH tamoxifène, et dérivés, les dérivés de la LHRH, en particulier le pamoate de triptoréline, les dérivés de la somatostatine, en particulier le pamoate de vapréotide, héparine naturelle ou synthétique, les  
15 neuroleptiques, la PTH, l'insuline et autres peptides hypoglycémiantes, le C-peptide, l'exenatide et ses analogues, le GLP-1 et ses analogues, la cyclosporine et ses dérivés, la calcitonine, les interférons, les interleukines, l'EPO, le CSF, l'oxaliplatine, les antidiabétiques tel que le glizipide, les inhibiteurs de l'alpha réductase, la thyroxine, les oestrogènes, l'huperzine  
20 et ses dérivés.

Selon la présente invention, le polymère utilisé est de préférence un polymère biodégradable ou biocompatible sélectionné parmi les acides poly-lactique, acides poly-glycoliques, les copolymères d'acides lactique et  
25 glycolique, les copolymère d'acide lactique et de caprolactone ou autres polymères biodégradables tels que d'autres polymères aliphatiques, acide poly-citrique, acide poly-malique, poly-succinates, poly-butylsuccinates, poly-fumarates, polyhydroxybutyrates, poly-caprolactones, poly-carbonates, poly-esteramides, poly-anhydrides, poly-amino acides, poly-  
30 orthoesters ou leurs co-polymères avec le PEG, poly-alkyl-cyanoacrylates, poly-etheresters, poly-dioxanones, copolymères avec le poly-éthylène

- 13 -

glycol tels que par exemple les co-blocks PBS-PEG décrits dans WO 99/55760, les co-blocks PLA-PEG décrits dans US-5,766,635 ou les co-blocks PLGA-PEG, les poly-uréthanes biodégradables et les poly-phosphazènes ou leurs copolymères avec le PEG.

- 5 Des polymères non-biodégradables appropriés sont l'acide poly-acrylique, l'acide poly-méthacrylique, les copolymères de l'acide acrylique et de l'acide méthacrylique, l'éthylcellulose, l'acétylcellulose, nitrocellulose, etc. Ces polymères peuvent être des homopolymères ou copolymères de deux monomères ou plus ou encore des mélanges de  
10 polymères.

- De préférence, le polymère est sélectionné parmi le groupe comprenant les copolymères de l'acide lactique et glycolique, l'acide poly-lactique, les copolymères d'acide poly-lactique et de caprolactone, les copolymères de  
15 poly-éthylène glycol ou poly-propylène glycol avec d'autres groupes tels que PBS-PEG, PLA-PEG ou co-blocks PLGA-PEG, poly-orthoesters et poly-phosphazènes et leurs copolymères avec le PEG.

- Selon la présente invention, le solvant organique utilisé est choisi parmi  
20 les solvants non-miscibles ou peu miscibles à l'eau comme les esters tel que l'acétate d'éthyle, l'acétate de butyle, les hydrocarbures halogénés tel que le dichlorométhane, le chloroforme, le chloroéthane, le dichloroéthane, le trichloroéthane, les éthers tel que l'éther éthylique, l'éther isopropylique, les hydrocarbures aromatiques tel que le toluène, le  
25 xylène, les carbonates tel que le diethyl carbonate ou semblable.

De préférence, le solvant utilisé est un ester ou un hydrocarbure halogéné.

De préférence, le solvant utilisé est l'acétate d'éthyle.

- 14 -

Des solvants miscibles à l'eau tels que l'éthanol, le diméthylformamide le diméthylsulfoxyde, les pyrrolidones substituées comme le N-méthyl pyrrolidone ou le propylène glycol peuvent être ajoutés aux solvants non miscibles à l'eau.

5

Dans un mode de réalisation du procédé selon l'invention, on peut utiliser les solvants mentionnés ci-dessus seuls ou mélangés.

Dans un mode préféré du procédé selon la présente invention, la phase  
10 organique comprend au moins

- comme substance active l'olanzapine, l'alendronate, le tamoxifène, le 4-OH tamoxifène, et dérivés, les dérivés de la LHRH, en particulier le pamoate de triptoréline, les dérivés de la somatostatine, en particulier le pamoate de vapréotide, héparine naturelle ou synthétique, les  
15 neuroleptiques, la PTH, l'insuline et autres peptides hypoglycémiants, la calcitonine, les interférons, les interleukines, l'EPO, le CSF, l'oxaliplatine, les antidiabétiques tels que le glizipide, les inhibiteurs de l'alpha réductase, la thyroxine, les oestrogènes, l'huperzine et ses dérivés,
- comme polymère, un copolymère de l'acide lactique et glycolique,  
20 l'acide poly-lactique, un copolymère d'acide poly-lactique et de caprolactone, un copolymère de poly-éthylène glycol ou un poly-propylène glycol avec d'autres groupes tels que PBS-PEG, PLA-PEG ou co-blocks PLGA-PEG, poly-orthoesters et poly-phosphazènes et leurs copolymères avec le PEG, et
- 25 - comme solvant l'acétate d'éthyle.

Dans le procédé selon l'invention, la phase aqueuse peut comprendre 0,05 à 5% de tensio-actif et, au moins, 0,1 à 2%.

30 Selon la présente invention les tensio-actifs utilisés sont le polyvinyl pyrrolidone, l'alcool polyvinylique, le carboxyméthylcellulose, la lécithine

- 15 -

ou la gélatine, des tensio-actifs anioniques tel que l'oléate de sodium, le stéarate de sodium ou le lauryl sulfate de sodium, des tensio-actifs non ioniques tels que les esters de sorbitane polyoxyéthylénés ou un dérivé d'huile de castor polyoxyéthylénée.

5

De préférence, le tensio-actif utilisé est l'alcool polyvinylique.

Les exemples ci-dessous sont là pour illustrer l'invention mais ne sont pas  
10 limitatifs.

Les dimensions des microparticules sont mesurées par granulométrie au laser à l'aide d'un appareil, le Mastersizer® (Malvern Instruments) et les dimensions des nanoparticules sont mesurées à l'aide d'un appareil, le  
15 Zetasizer® (Malvern Instruments).

Pour la préparation de la phase organique, on utilise un homogénéisateur tel que le Polytron PT 3000 /PT 3100.

20 Le taux d'encapsulation est mesuré par une méthode analytique appropriée, par exemple par méthode HPLC-UV suite à une extraction dans du phosphate de triéthanolamine (TEAP) pour les peptides, ou encore par spectrophotométrie UV-visible après solubilisation complète dans le diméthyl formamide (DMF) pour l'olanzapine.

25

Le rendement d'encapsulation exprimé en % correspond au ratio entre le taux d'encapsulation mesuré et le taux d'encapsulation théorique.

30 La description de la présente invention est faite en référence aux dessins sur lesquels :

La figure 1 est une représentation schématique du dispositif selon la présente invention pour la fabrication de microparticules ou de nanoparticules,

5

la figure 2 est une représentation schématique du volume (A) du dispositif selon la présente invention pour la fabrication de microparticules ou de nanoparticules,

10 la figure 3 est une représentation schématique du volume (B) délimité entre la paroi (8) du compartiment d'homogénéisation (1) et l'extrémité (9) du système mélangeur (4) dans le dispositif selon la présente invention pour la fabrication de microparticules ou de nanoparticules,

15 la figure 4 est une représentation schématique du système mélangeur (4) constitué par un rotor (11) / stator (12) et compris dans la chambre d'homogénéisation (1),

la figure 5 est une photo de nanoparticules fabriquées selon la mise en  
20 œuvre du procédé selon la présente invention,

la figure 6 est également une représentation schématique du système mélangeur (4) constitué par un rotor (11) / stator (12) et compris dans la chambre d'homogénéisation (1),

25

la figure 7 est une représentation schématique du rotor (11) / stator (12) compris dans la chambre d'homogénéisation (1), des entrées (2) et (3) et de la sortie (5), et

30 la figure 8 est une représentation schématique d'une canule présentant des perforations (10).



- 17 -

Exemple 1

On prépare des microparticules d'acétate de vapréotide dans du PLGA 50/50 de faible poids moléculaire.

5

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 5 g d'alcool polyvinylique et 245 g d'eau.

10 Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 2 g de polymère 50/50 D,L lactide-co-glycolide (PLGA) dans 8 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique. Le polymère PLGA présente une viscosité inhérente de 0,17 dl/g correspondant à un poids moléculaire moyen de 10 000.

15 On dissout 329 mg d'acétate de vapréotide sous agitation magnétique dans 800 µl de DMSO ( diméthylsulfoxyde) puis on incorpore cette solution à la phase organique ci-dessus. On obtient une solution (phase organique) homogène.

20 On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par l'entrée (2), la canule, à un débit de 10 g/min, 11,1 g de la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 150  
25 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 3,2 m/s soit 4000 rpm.

30

- 18 -

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules d'acétate de vapréotide par filtration sur membrane 1,2  $\mu\text{m}$ .

- 5 Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

- 10 Le taux d'encapsulation mesuré est de 9,4% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 75%. Le diamètre moyen des particules est de 25  $\mu\text{m}$ .

### Exemple 2

15

On prépare des microparticules d'acétate de vapréotide dans du PLGA 50/50 de poids moléculaire de 35 000 et ayant une viscosité inhérente 0,34 dl/g.

- 20 Pour cela, on prépare la phase aqueuse et la phase organique comme mentionné ci-dessus à l'exemple 1.

On utilise le dispositif selon l'invention.

- 25 On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par l'entrée (2), la canule, à un débit de 10 g/min, 11,1 g de la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 150 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

- 19 -

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 3,2 m/s soit 4000 rpm.

- 5 On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules d'acétate de vapréotide par filtration sur membrane 1,2  $\mu\text{m}$ .

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

10

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le taux d'encapsulation mesuré est de 8,5% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 68%. Le diamètre moyen des

- 15 particules est de 30  $\mu\text{m}$ .

### Exemple 3

- 20 On prépare des microparticules de pamoate de vapréotide dans du PLGA 50/50 de poids moléculaire de 35 000.

- Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 5 g d'alcool polyvinylique et 245 g  
25 d'eau.

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4 g de polymère 50/50 poly( D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) dans 8 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

- 30 On suspend 700 mg de pamoate de vapréotide dans 8 g d'acétate d'éthyle au polytron à 20000 rpm pendant 3 minutes puis on incorpore cette

- 20 -

suspension à la solution organique ci-dessus et l'ensemble est homogénéisé au polytron à 3000 rpm pendant 20 secondes.

On utilise le dispositif selon l'invention.

5

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par l'entrée (2), la canule, à un débit de 10 g/min, 20,7 g de la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 150 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

10

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 3,2 m/s soit 4000 rpm.

15 On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules d'acétate de vapréotide par filtration sur membrane 1,2  $\mu\text{m}$ .

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

20

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le taux d'encapsulation mesuré est de 10% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 96%. Le diamètre moyen des  
25 particules est de 32  $\mu\text{m}$ .

#### Exemple 4

30 On prépare des microparticules d'olanzapine dans du PLGA 50/50 de poids moléculaire de 35 000.

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 5 g d'alcool polyvinylique et 245 g d'eau.

5

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 2 g de polymère 50/50 poly( D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) dans 8 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

10 On dissout 225 mg d'olanzapine dans la phase organique.

On utilise le dispositif selon l'invention.

15 On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par l'entrée (2), la canule, à un débit de 10 g/min, 10,2 g de la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 150 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

20 De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 3,2 m/s soit 4000 rpm.

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules d'olanzapine par filtration sur membrane 1,2 µm.

25

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le taux d'encapsulation mesuré est de 6,9% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 68%. Le diamètre moyen des particules est de 44  $\mu\text{m}$ .

5

### Exemple 5

On prépare des microparticules d'acétate de triptoréline dans du PLGA 50/50 de poids moléculaire de 35 000.

10

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 5 g d'alcool polyvinylique et 245 g d'eau.

15 Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 2 g de polymère 50/50 poly(D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) dans 4 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

On suspend 200 mg d'acétate de triptoréline au polytron à 20000 rpm dans  
20 4 g d'acétate d'éthyle puis on incorpore cette suspension à la phase organique ci-dessus. L'ensemble est homogénéisé au Polytron à 3000 rpm

On utilise le dispositif selon l'invention.

25 On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par l'entrée (2) qui est une canule, à un débit de 10 g/min, 10,2 g de la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 150 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

- 23 -

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 3,2 m/s soit 4000 rpm.

- 5 On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules d'acétate de triptoréline par filtration sur membrane 1,2  $\mu\text{m}$ .

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

10

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

- Le taux d'encapsulation mesuré est de 8,9% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 100%. Le diamètre moyen des  
15 particules est de 45  $\mu\text{m}$ .

### Exemple 6

- 20 On prépare des microparticules de calcitonine de saumon dans du PLGA 50/50 de poids moléculaire moyen 35000.

- Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 5 g d'alcool polyvinylique et 245 g  
25 d'eau.

- Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 2 g de polymère 50/50 poly(D,L lactide-co-glycolide )(PLGA) dans 4 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

30

On suspend 200 mg de calcitonine de saumon dans 4 g d'acétate d'éthyle à l'aide d'un Polytron à 20000 rpm puis on incorpore cette suspension à la phase organique ci-dessus. L'ensemble est homogénéisé au Polytron à 3000 rpm pendant 20 secondes.

5

On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par l'entrée («2) qui est une canule, à un débit de 10 g/min, 11,1 g de la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit  
10 de 150 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor  
15 (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 3,2 m/s soit 4000 rpm.

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules de calcitonine de saumon par filtration sur membrane  
20 1,2 µm.

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

25 Le diamètre moyen des particules est de 40 µm.

### Exemple 7

30 On prépare des microparticules d'alendronate de sodium dans du PLGA 50/50 de poids moléculaire moyen environ 35000.



Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 5 g d'alcool polyvinylique et 245 g d'eau.

5

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4 g de polymère 50/50 poly (D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) dans 8 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

- 10 On suspend 200 mg d'alendronate de sodium dans 8 g d'acétate d'éthyle à l'aide d'un Polytron à 20000 rpm puis on incorpore cette suspension à la phase organique ci-dessus. L'ensemble est homogénéisé au Polytron à 3000 rpm pendant 20 secondes.

- 15 On utilise le dispositif selon l'invention.

- On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par l'entrée (2) qui est une canule, à un débit de 10 g/min, 11,1 g de la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit  
20 de 150 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 3,2 m/s soit 4000 rpm.

25

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules de calcitonine de saumon par filtration sur membrane 1,2 µm.

- 30 Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le diamètre moyen des particules est de 46  $\mu\text{m}$ .

5

### Exemple 8

On prépare des microparticules d'acétate de triptoréline dans du PLGA 50/50 de poids moléculaire environ 35000.

10

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 5 g d'alcool polyvinylique et 245 g d'eau.

15 Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 2 g de polymère 50/50 poly(D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) dans 8 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

On dissout 100 mg d'acétate de triptoréline dans 1,3 g de solution de  
20 Tween 80 à 20% puis on émulsionne cette solution dans la phase organique ci-dessus à l'aide du Polytron à 15000 rpm pendant 3 minutes.

On utilise le dispositif selon l'invention.

25 On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par la canule (2), à un débit de 10 g/min, 10,1 g de la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 150 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

- 27 -

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 3,2 m/s soit 4000 rpm.

- 5 On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules d'acétate de triptoréline par filtration sur membrane 1,2  $\mu\text{m}$ .

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

10

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le taux d'encapsulation mesuré est de 5,8% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 100%. Le diamètre moyen des

- 15 particules est de 19  $\mu\text{m}$ .

### Exemple 9

- 20 On prépare des microparticules de pamoate de triptoréline dans du PLGA 85/15 d'un poids moléculaire moyen d'environ 74 000.

- Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 100 g d'alcool polyvinylique et  
25 4900 g d'eau.

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4 g de polymère 85/15 poly(D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) dans 15 g de dichlorométhane sous agitation magnétique.

30

- 28 -

On suspend 1000 mg de pamoate de triptoréline dans 10 g de dichlorométhane sous agitation magnétique puis on incorpore cette solution à la phase organique ci-dessus.

5 On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par la canule (2), à un débit de 5 ml/min, 30 g de la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 850 ml/min, la  
10 phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 4,4 m/s soit 5500 rpm.

15

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules de pamoate de triptoréline par filtration sur membrane 1,2 µm.

20 Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le taux d'encapsulation mesuré est de 12,54% ce qui correspond à un  
25 rendement d'encapsulation d'environ 90%. Le diamètre moyen des particules est de 70 µm.

30

Exemple 10

On prépare des nanoparticules d'olanzapine dans du PLGA 50/50 de poids moléculaire de 35000.

5

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 5 g d'alcool polyvinylique et 245 g d'eau.

- 10 Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 2 g de polymère 50/50 poly(D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) dans 8 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

Puis on dissout 225 mg d'olanzapine dans la phase organique ci-dessus.

15

On utilise le dispositif selon l'invention.

- On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par la canule (2), à un débit de 10 g/min, 10,2 g de la phase organique telle  
20 que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 200 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

- De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor  
25 (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 40 m/s soit 30000 rpm.

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les nanoparticules d'olanzapine par centrifugation et filtration.

- 30 On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le taux d'encapsulation mesuré est de 3,3% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 33%. La moyenne des particules mesurées est de 230 nm.

5

### Exemple 11

On prépare des nanoparticules d'olanzapine dans du PBS-PEG de poids moléculaire d'environ 30 000.

10

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 40 g d'alcool polyvinylique et 1200 g d'eau.

15 Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 0,9 g de polymère PBS-PEG ayant une viscosité de 0,64 dl/g (tel que réalisé dans l'exemple 10 de la demande de brevet WO 99/55760) et 100 mg d'olanzapine dans 19 g de dichlorométhane sous agitation magnétique.

20 On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par la canule (2), à un débit de 10,9ml/min, 22g de phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 400 ml/min, la  
25 phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 40 m/s soit 30 000 rpm.

30

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les nanoparticules d'olanzapine par filtration sur 0,22  $\mu\text{m}$ .

Le taux d'encapsulation mesuré est de 3% ce qui correspond à un  
5 rendement d'encapsulation d'environ 30%. La moyenne des particules mesurées est de 50 nm.

### Exemple 12

10

On prépare des microparticules de pamoate de triptoréline dans du PLGA 85/15 d'un poids moléculaire de 74000.

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation  
15 magnétique à une température de 40°C, 100 g d'alcool polyvinylique et 4900 g d'eau.

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4 g de polymère 85/15 poly( D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) dans 15 g  
20 d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

On disperse au Polytron (20000rpm, 6 minutes) 1000 mg de pamoate de triptoréline dans 10 g d'acétate d'éthyle puis on incorpore cette suspension à la phase organique ci-dessus.

25 On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par la canule (2), à un débit de 5 ml/min, la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 200 ml/min, la phase  
30 aqueuse telle que préparée ci-dessus.

- 32 -

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 4,4 m/s soit 5500 rpm.

- 5 On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules de pamoate de triptoréline par filtration sur membrane 1,2  $\mu\text{m}$ .

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

10

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

- Le taux d'encapsulation mesuré est de 11,27% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 80%. Le diamètre moyen des  
15 particules est de 33,9  $\mu\text{m}$ .

### Exemple 13

- 20 On prépare des microparticules de pamoate de triptoréline dans du PLGA 85/15 d'un poids moléculaire de 74 000.

- Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 10 g d'alcool polyvinylique et  
25 1990 g d'eau.

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4 g de polymère 85/15 poly(D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) dans 15 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.



- 33 -

On suspend 1000 mg de pamoate de triptoréline dans 10 g d'acétate d'éthyle au Polytron 20000 rpm, 6 minutes, puis on incorpore cette suspension à la phase organique ci-dessus.

5 On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par la canule (2), à un débit de 5 ml/min, la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 200 ml/min, la phase  
10 aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 4,4 m/s soit 5500 rpm.

15

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules de pamoate de triptoréline par filtration sur membrane 1,2 µm.

20 Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le taux d'encapsulation mesuré est de 12,4% ce qui correspond à un  
25 rendement d'encapsulation d'environ 89%. Le diamètre moyen des particules est de 46,2 µm.

Exemple 14

On prépare des microparticules de pamoate de triptoréline dans du PLGA 90/10 d'un poids moléculaire environ 30000.

5

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 40 g d'alcool polyvinylique et 1960 g d'eau purifiée.

10 Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4 g de polymère 90/10 poly (D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) dans 15 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

On suspend 1000 mg de pamoate de triptoréline dans 10 g d'acétate d'éthyle au polytron 20000 rpm, 6 minutes, puis on incorpore cette  
15 solution à la phase organique ci-dessus.

On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1)  
20 par la canule (2), à un débit de 5 ml/min, la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 200 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et  
25 extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 4,4 m/s soit 5500 rpm.

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules de pamoate de triptoréline par filtration sur membrane  
30 1,2 µm.

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

- 5 Le taux d'encapsulation mesuré est de 10,5% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 75%. Le diamètre moyen des particules est de 20,7  $\mu\text{m}$ .

10

### Exemple 15

On prépare des microparticules de pamoate de triptoréline dans du PLA de poids moléculaire environ 30 000.

- 15 Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 40 g d'alcool polyvinylique et 1960 g d'eau.

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4 g  
20 de polymère poly( D,L lactide)- (PLA) dans 15 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

On suspend 1000 mg de pamoate de triptoréline dans 10 g d'acétate d'éthyle au polytron 20000 rpm, 6 minutes, puis on incorpore cette solution à la phase organique ci-dessus.

25

On utilise le dispositif selon l'invention.

- On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par la canule (2), à un débit de 5 ml/min, la phase organique telle que  
30 préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 200 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 4,4 m/s soit 5500 rpm.

5

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules de pamoate de triptoréline par filtration sur membrane 1,2  $\mu\text{m}$ .

10 Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le taux d'encapsulation mesuré est de 10% ce qui correspond à un  
15 rendement d'encapsulation d'environ 71%. Le diamètre moyen des particules est de 21,6  $\mu\text{m}$ .

### Exemple 16

20

On prépare des microparticules de pamoate de triptoréline dans du PLA d'un poids moléculaire environ 70 000.

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation  
25 magnétique à une température de 40°C, 40 g d'alcool polyvinylique et 1960 g d'eau.

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4 g de polymère poly(D,L lactide)- (PLA) dans 15 g d'acétate d'éthyle sous  
30 agitation magnétique.

- 37 -

On suspend 1000 mg de pamoate de triptoréline dans 10 g d'acétate d'éthyle au Polytron à 20000 rpm, 6 minutes, puis on incorpore cette suspension à la phase organique ci-dessus.

- 5 On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par la canule (2), à un débit de 5 ml/min, la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 200 ml/min, la phase  
10 aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 4,4 m/s soit 5500 rpm.

15

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules de pamoate de triptoréline par filtration sur membrane 1,2 µm.

- 20 Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le taux d'encapsulation mesuré est de 11,5% ce qui correspond à un  
25 rendement d'encapsulation d'environ 82%. Le diamètre moyen des particules est de 32,1 µm.

Exemple 17

On prépare des microparticules de pamoate de triptoréline dans du PLA d'un poids moléculaire environ 20 000.

5

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 40 g d'alcool polyvinylique et 1960 g d'eau.

10 Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4 g de polymère poly( D,L lactide)-(PLA) dans 15 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

On suspend 1000 mg de pamoate de triptoréline dans 10 g d'acétate d'éthyle au Polytron à 20000 rpm, 6 minutes, puis on incorpore cette  
15 suspension à la phase organique ci-dessus.

On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1)  
20 par la canule (2), à un débit de 5 ml/min, la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 200 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et  
25 extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 4,4 m/s soit 5500 rpm.

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules de pamoate de triptoréline par filtration sur membrane  
30 1,2 µm.

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

- 5 Le taux d'encapsulation mesuré est de 8,83% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 63%. Le diamètre moyen des particules est de 22,2  $\mu\text{m}$ .

10

### Exemple 18

On prépare des microparticules de pamoate de triptoréline dans un co-polymère 75/25 poly(D,L-lactide-co- $\epsilon$ -caprolactone) (PLA-PCL) d'un poids moléculaire de 80 000.

15

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 40 g d'alcool polyvinylique et 1960 g d'eau.

- 20 Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4 g de polymère co-polymère 75/25 poly(D,L-lactide-co- $\epsilon$ -caprolactone) (PLA-PCL) dans 15 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.
- On suspend 1000 mg de pamoate de triptoréline dans 10 g d'acétate d'éthyle puis on incorpore cette suspension à la phase organique ci-
- 25 dessus.

On utilise le dispositif selon l'invention.

- On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1)
- 30 par la canule (2), à un débit de 5 ml/min, la phase organique telle que

préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 200 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

- De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et
- 5 extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 4,4 m/s soit 5500 rpm.

- On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules de pamoate de triptoréline par filtration sur membrane
- 10 1,2  $\mu\text{m}$ .

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

- 15 Le diamètre moyen des particules est de 35,2  $\mu\text{m}$ .

### Exemple 19

- 20 On prépare des microparticules d'héparine de bas poids moléculaire.

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 260 g d'alcool polyvinylique et 12740 g d'H<sub>2</sub>O MilliQ.

25

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4,26 g d'un mélange comprenant 50% de polymère 50/50 poly( D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) de viscosité 0,5 dl/g et 50% de polymère Eudragit RS PO dans 83,5 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.



On suspend 750 mg de nadroparine dans 16,7 ml d'eau purifiée puis on émulsifie cette solution dans la phase organique à l'aide du Polytron (15000 rpm, 90 secondes).

5 On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par l'entrée (2), la canule, à un débit de 5 ml/min, la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 650 ml/min, la  
10 phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 3,2 m/s soit 4000 rpm.

15

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les particules par filtration sur membrane 1,2 µm.

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

20

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le diamètre moyen des microparticules est de 23 µm.

25

30

Exemple 20

On prépare des microparticules d'interféron.

- 5 Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 120 g d'alcool polyvinylique et 5880 g d'H<sub>2</sub>O MilliQ.

- Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 1,98  
10 g d'un mélange comprenant 50% de polymère 50/50 poly( D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) de viscosité 0.5 dl/g et 50% de polymère Eudragit RS PO dans 39 ml d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

- 7 ml de la solution d'interféron est préparée en mélangeant 381 µl de la  
15 solution d'interféron alpha 17 dans du tampon phosphate pH 8 (1,83 mg protéine / ml), 280 µl de solution d'albumine sérique humaine (50 mg/ml) dans du tampon phosphate pH 8 et 6939 µl de tampon phosphate pH 8.

- On émulsifie la solution d'interféron ainsi préparée dans la phase  
20 organique à l'aide d'un Polytron (15000 rpm, 90 secondes).

On utilise le dispositif selon l'invention.

- On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1)  
25 par l'entrée (2), la canule, à un débit de 5 ml/min, la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 590 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

- De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et  
30 extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 2,4 m/s soit 3000 rpm.

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les particules par filtration sur membrane 1,2  $\mu\text{m}$ .

- 5 Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

On peut ensuite lyophiliser lesdites particules.

Le diamètre moyen des microparticules est de 19,1  $\mu\text{m}$ .

10

### Contre-Exemple 21

- 15 On utilise le procédé ainsi qu'un homogénéisateur de type Silverson tels que décrits dans EP 0471 036.

- On prépare une phase aqueuse en mélangeant sous agitation magnétique 10 g de PVA (alcool polyvinylique), 0,847 g d'hydrogénophosphate de sodium déshydraté et 489 g de H<sub>2</sub>O MilliQ. Enfin on ajoute 39g d'acétate  
20 d'éthyle de manière à stabiliser le pH à 8,9.

- Parallèlement, on prépare une phase organique en dissolvant 3,4 g de polymère 50/50 poly( D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) de viscosité 0,34 dl/g dans 3,4 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.
- 25 On dissout également 571 mg d'acétate de leuprolide dans 1,549 g de DMSO.

On mélange cette solution contenant l'acétate de leuprolide dans la phase organique sous agitation magnétique.

30

On pompe la phase organique ainsi préparé dans l'homogénéisateur de type Silverson équipé d'un rotor à 4 pales tournant à 400 rpm.

Parallèlement, on pompe également la phase aqueuse dans cet  
5 homogénéisateur à une vitesse de 127 ml/min.

On obtient ainsi une première émulsion, appelée émulsion primaire. On extrait une partie du solvant contenu dans cette émulsion primaire à la sortie de l'homogénéisateur Silverson en pompant de l'eau purifiée à un  
10 débit de 1790 ml/min.

On obtient ainsi une suspension de microsphères que l'on collecte dans un récipient contenant 500 ml d'eau purifiée dans lequel on laisse ladite suspension sous agitation magnétique pendant 15 min, de manière à  
15 extraire le solvant restant contenu dans cette suspension.

Finalement on filtre la suspension de particules, de manière à obtenir des particules individualisées que l'on lyophilise.

20 Les particules ainsi obtenues sont de forme allongée et non homogène et le tamisage sur 106  $\mu\text{m}$  est difficile.

### Exemple 22

25

On prépare des nanoparticules de valérate d'estradiol dans du PLGA 50/50 de poids moléculaire de 35000.

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation  
30 magnétique à température ambiante, 5 g d'alcool polyvinylique et 245 g d'eau

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 2.467 g de polymère 50/50 poly(D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) dans 50 ml d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

5

Puis on dissout 33 mg de valérate d'estradiol dans la phase organique ci-dessus.

On utilise le dispositif selon l'invention.

10

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par la canule (2), à un débit de 5 ml/min, la totalité de la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 10 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus jusqu'à épuisement de la phase organique.

15

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 26,6 m/s soit 20 000 rpm.

20

On obtient ainsi une suspension de nanoparticules de valérate d'estradiol de taille moyenne mesurée de 300 nm.

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

25

### Contre-Exemple 23

On utilise le procédé ainsi qu'un homogénéisateur de type Silverson tels que décrits dans le brevet WO 03/033097. On tente de préparer des microparticules de valérate d'estradiol dans du PLGA 75/25.

30

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à température ambiante, 100 g d'alcool polyvinylique et 4900 g d'eau (2%).

5

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 2,27 g de polymère 75/25 poly(D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) dans 25 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

- 10 Puis on dissout 229 mg de valérate d'estradiol dans la phase organique ci-dessus.

On utilise le dispositif selon l'invention.

- 15 On pompe à un débit de 5 ml/min la phase organique ainsi préparé dans l'homogénéisateur de type Silverson équipé d'un rotor à 4 pales selon le brevet WO 03/033097 tournant à 5500 rpm.

- 20 Parallèlement, on pompe également la phase aqueuse dans cet homogénéisateur à une vitesse de 750 ml/min.

On obtient ainsi une suspension de microsphères que l'on collecte dans un récipient sous agitation magnétique.

- 25 Par microscopie optique, la suspension contient des microsphères de taille non-homogène ainsi que des filaments.

Finalement la suspension, constituée desdites microparticules et desdits filaments, est filtrée sur filtre 1,2  $\mu$ m puis lyophilisée.

30

Les particules obtenues sont de forme filamenteuse et non homogène. La mise en suspension est difficile.

5

#### Exemple 24

Dans cet exemple on utilisera une canule recouverte d'une grille multiperforée à son extrémité.

- 10 On prépare des microparticules d'olanzapine dans du PLGA 50/50 de faible poids moléculaire.

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 80 g d'alcool polyvinylique et  
15 3920 g d'eau.

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4,5 g de polymère 50/50 D,L lactide-co-glycolide (PLGA) dans 25 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique. Le polymère PLGA présente une  
20 viscosité inhérente de 0,34 dl/g correspondant à un poids moléculaire moyen de 35000 Da.

On dissout 500 mg d'olanzapine sous agitation magnétique dans la phase organique ci-dessus. On obtient une solution (phase organique) homogène.

25

On utilise le dispositif selon l'invention. La canule employée est recouverte d'une grille multiperforée à son extrémité.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1)  
30 par la canule (2), à un débit de 5 ml/min, 30 g de la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (6), à un débit de 600 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 4,0 m/s soit 5000 rpm.

5

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules d'olanzapine par filtration sur membrane 1,2 µm.

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée

10 On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le taux d'encapsulation mesuré est de 8,6% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 86%. Le diamètre moyen des particules est de 32 µm.

15

### Exemple 25

On prépare des microparticules d'estradiol dans du PLGA 50/50 de poids  
20 moléculaire de 40000 Da et ayant une viscosité inhérente 0,42 dl/g.

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 160 g d'alcool polyvinylique et 7840 g d'eau.

25

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4.9 g de polymère 50/50 D,L lactide-co-glycolide (PLGA) dans 50 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

On dissout 100 mg d'estradiol sous agitation magnétique dans 800 µl de  
30 DMSO ( diméthylsulfoxyde) puis on incorpore cette solution à la phase



organique ci-dessus. On obtient une solution (phase organique) homogène.

On utilise le dispositif selon l'invention.

5

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par la canule (2), à un débit de 5 ml/min, 55 g de la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (6), à un débit de 750 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

10

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 4,0 m/s soit 5000 rpm.

15 On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules d'estradiol par filtration sur membrane 1,2 µm. Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

20

Le taux d'encapsulation mesuré est de 1,5% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 75%. Le diamètre moyen des particules est de 18,9 µm.

25

### Exemple 26

On prépare des microparticules d'estradiol dans du PLGA 50/50 de poids moléculaire de 50 000 Da et ayant une viscosité inhérente 0,5 dl/g.

30

- 50 -

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 160 g d'alcool polyvinylique et 7840 g d'eau.

- 5 Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4.9 g de polymère 50/50 D,L lactide-co-glycolide (PLGA) dans 50 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

On dissout 100 mg d'estradiol sous agitation magnétique dans 800 µl de DMSO ( diméthylsulfoxyde) puis on incorpore cette solution à la phase  
10 organique ci-dessus. On obtient une solution (phase organique) homogène.

On utilise le dispositif selon l'invention.

- 15 On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par la canule (2), à un débit de 5 ml/min, 55 g de la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (6), à un débit de 750 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

- 20 De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 4,0 m/s soit 5000 rpm.

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole  
25 les microparticules d'estradiol par filtration sur membrane 1,2 µm.  
Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le taux d'encapsulation mesuré est de 1,7% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 85%. Le diamètre moyen des particules est de 23,6  $\mu\text{m}$ .

5

### Exemple 27

On prépare des microparticules d'estradiol dans du PLGA 75/25 de poids moléculaire de 70 000 Da et ayant une viscosité inhérente 0,65 dl/g.

10

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 160 g d'alcool polyvinylique et 7840 g d'eau.

15 Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4.65 g de polymère 75/25 D,L lactide-co-glycolide (PLGA) dans 50 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

On dissout 350 mg d'estradiol sous agitation magnétique dans 2500  $\mu\text{l}$  de DMSO ( diméthylsulfoxyde) puis on incorpore cette solution à la phase  
20 organique ci-dessus. On obtient une solution (phase organique) homogène.

On utilise le dispositif selon l'invention.

25 On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par la canule (2), à un débit de 5 ml/min, 57 g de la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (6), à un débit de 750 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 4,4 m/s soit 5500 rpm.

- 5 On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules d'estradiol par filtration sur membrane 1,2  $\mu\text{m}$ .  
Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

10

Le taux d'encapsulation mesuré est de 6% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 86%. Le diamètre moyennes particules est de 18,4  $\mu\text{m}$ .

15

Revendications

1. Dispositif pour la fabrication en continu de microparticules ou de nanoparticules à partir au moins d'une phase aqueuse et d'une phase organique, constitué par un compartiment d'homogénéisation (1) comprenant au moins une entrée (2) pour délivrer la phase organique, une entrée (3) pour délivrer la phase aqueuse, un système mélangeur (4) et une sortie (5), caractérisé en ce que
  - a) l'entrée (2) est une canule pour délivrer la phase organique et est positionnée axialement à l'axe dudit système mélangeur (4),
  - b) l'embout (6) de ladite canule est dans un volume (A) délimité par le système mélangeur (4) dans le compartiment d'homogénéisation (1),
  - c) l'embout (7) de l'entrée (3) est dans le volume (B) délimité entre la paroi (8) du compartiment d'homogénéisation (1) et l'extrémité (9) du système mélangeur (4), et
  - d) la sortie (5) est dans la paroi supérieure du compartiment d'homogénéisation.
2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que la canule est fermée ou non à son embout (6) et présente des perforations (10).
3. Dispositif selon la revendication 2, caractérisé en ce que le nombre de perforations (10) est de 1 à 20.
4. Dispositif selon l'une des revendications 2 et 3, caractérisé en ce que les perforations (10) sont de 0,01 mm à 1 mm.
5. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le système mélangeur (4) est un rotor (11)/ stator (12).

6. Dispositif selon la revendication 5, caractérisé en ce que le rotor (11) / stator (12) comprend au moins une rangée de dents (13) et que l'espacement (14) entre les dents (13) est de 1 à 4 mm.
- 5
7. Dispositif selon l'une des revendications 5 et 6, caractérisé en ce que les dimensions du système de rotor (11) / stator (12) sont telles que ledit système occupe 4% à 40% du volume du compartiment d'homogénéisation (1).
- 10
8. Procédé en continu de fabrication de microparticules ou de nanoparticules mettant en œuvre le dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on délivre simultanément une phase organique comprenant au moins une
- 15 substance active, un polymère et un solvant par l'entrée (2) qui est une canule et une phase aqueuse comprenant au moins un surfactant par l'entrée (3) dans le compartiment d'homogénéisation (1) dans lequel le système rotor (11) / stator (12) a une vitesse tangentielle de 1,5 m/s à 50 m/s permettant simultanément la formation d'une
- 20 émulsion desdites phases et une extraction du solvant contenu dans la phase organique, de manière à obtenir une suspension de particules à partir de laquelle on isole les nanoparticules ou les microparticules.
- 25
9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on délivre la phase organique par la canule qui est fermée ou non à son embout (6) et présente des perforations (10), de manière à disperser radialement ladite phase dans la phase aqueuse dans le compartiment d'homogénéisation (1).
- 30

10. Procédé selon l'une des revendications 8 et 9, dans lequel on isole les nanoparticules à partir de la suspension de particules en évacuant ladite suspension par la sortie (5) du compartiment d'homogénéisation (1) dans un récipient tampon puis on effectue en continu une ultrafiltration de ladite suspension.
- 5
11. Procédé selon l'une des revendications 8 et 9, dans lequel on isole les microparticules à partir de la suspension de particules en évacuant ladite suspension par la sortie (5) du compartiment d'homogénéisation (1) dans un récipient tampon puis on effectue en continu une filtration de ladite suspension.
- 10

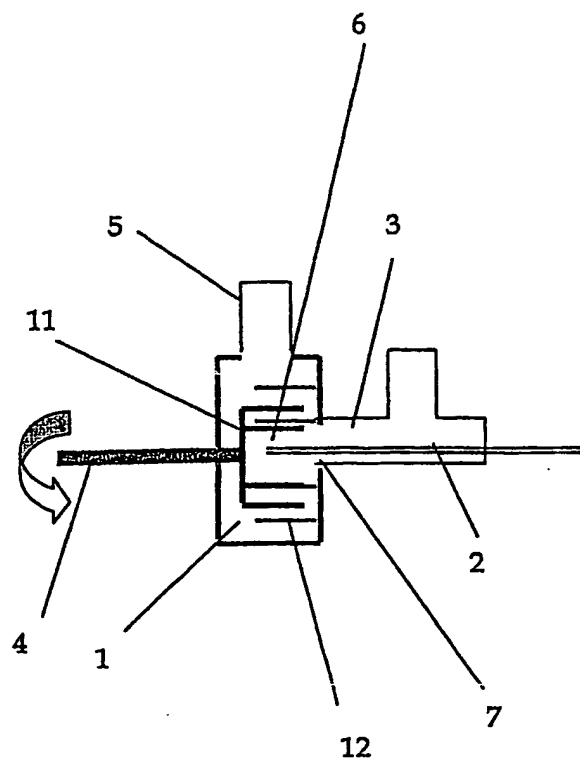


Figure 1



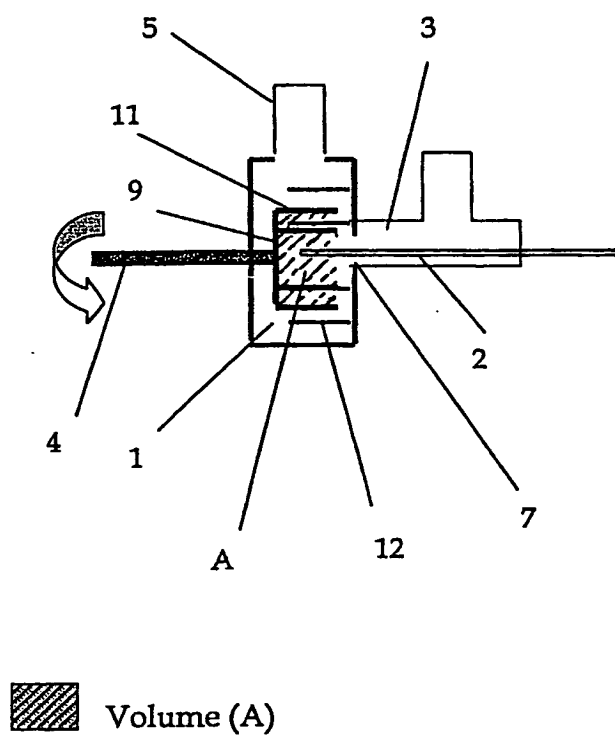


Figure 2

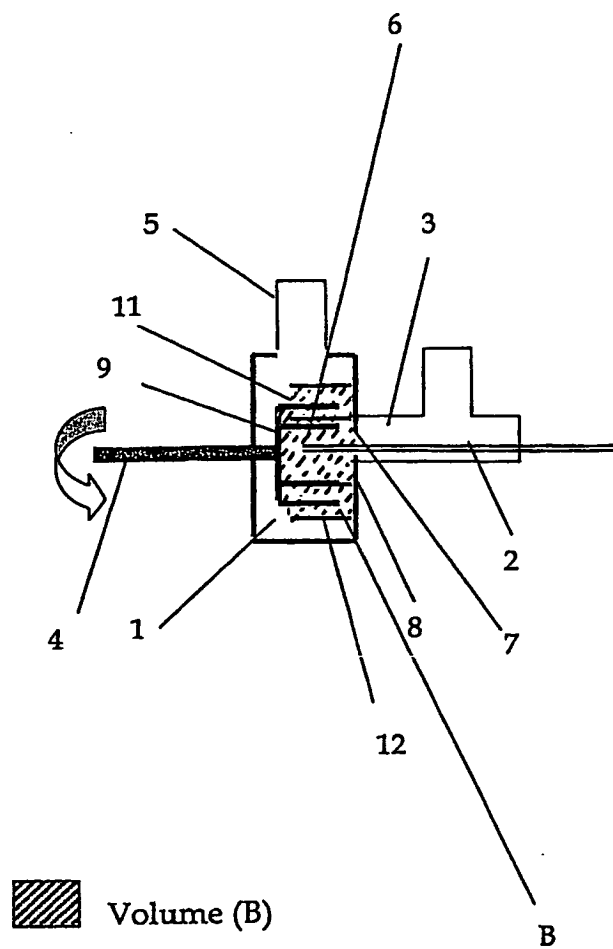


Figure 3 .

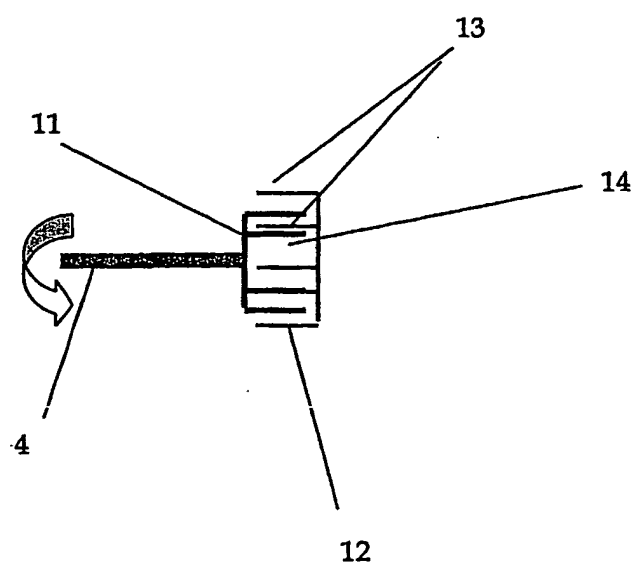


Figure 4 .

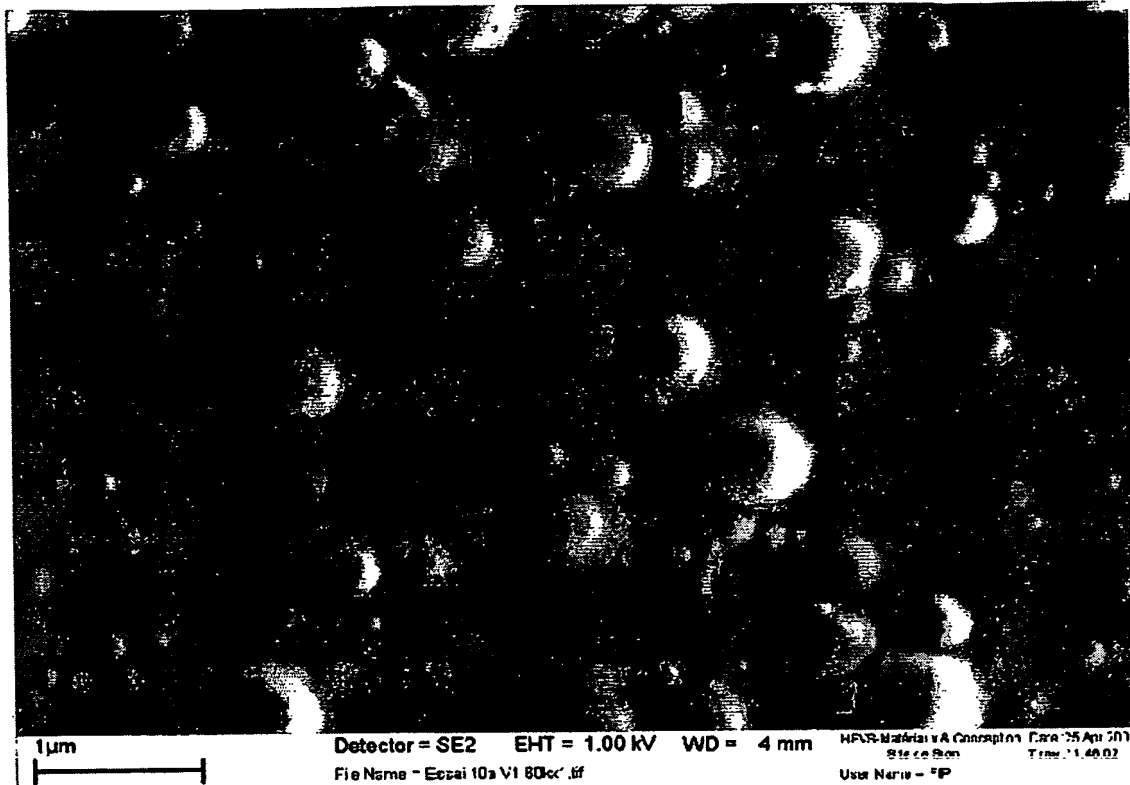


Figure 5

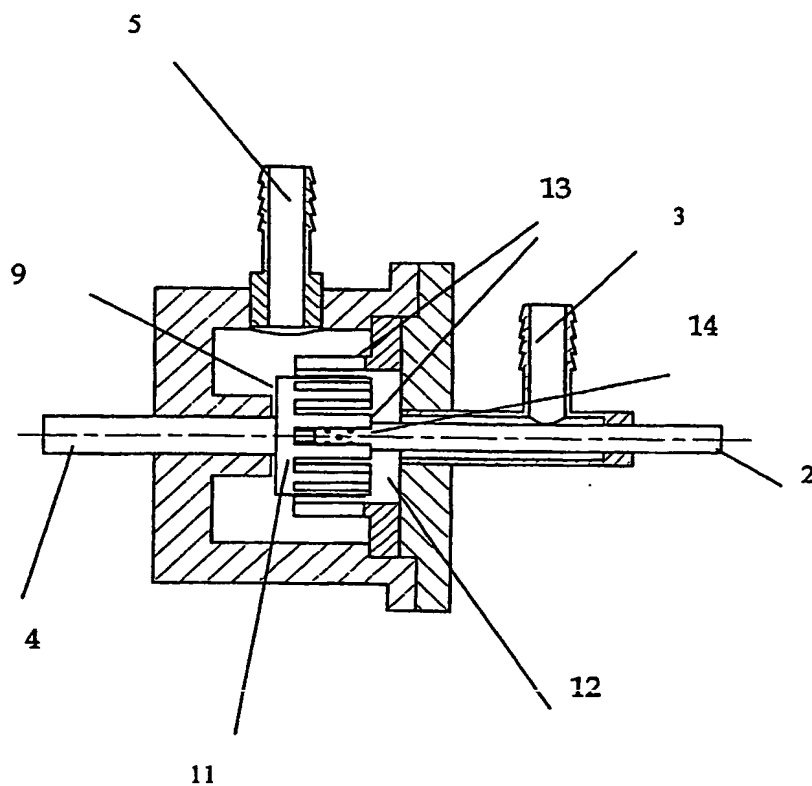


Figure 6 :

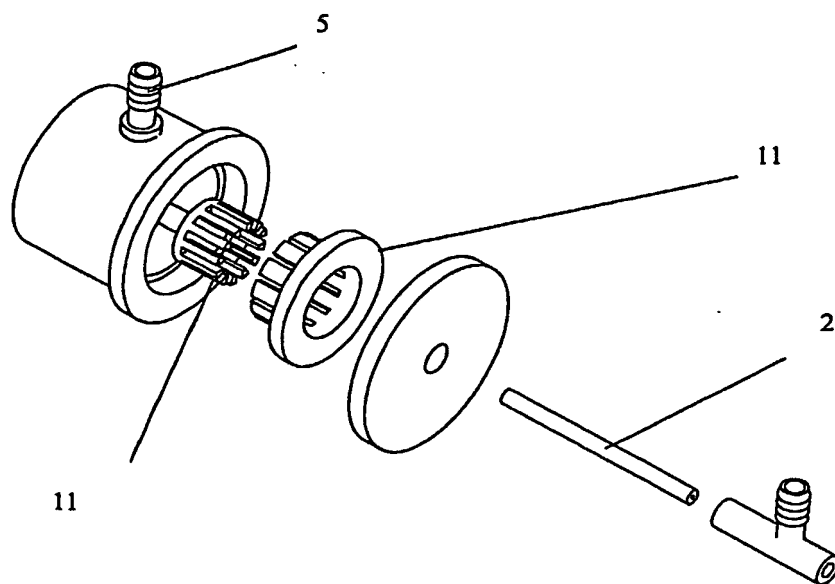


Figure 7

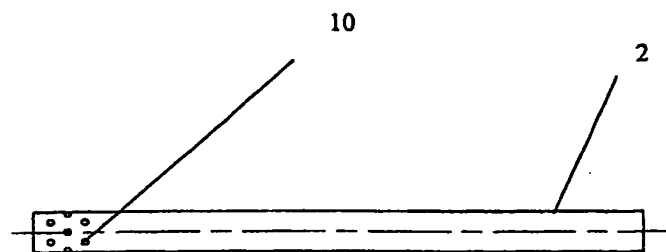


Figure 8:

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2004/003151

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 B01F7/00 B01F5/04 B01F3/08 B01F15/02 B01J13/02  
A61K9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01F B01J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/033097 A (CALABRESE RICHARD V ;DALZIEL SEAN MARK (US); FRIEDMANN THOMAS (US) 24 April 2003 (2003-04-24) page 1, line 26 - line 33 page 4, line 16 - page 5, line 13 page 7, line 27 - line 31 page 8, line 30 - page 9, line 2 page 9, line 17 - line 32 page 10, line 13 - line 33 page 11, line 19 - line 29 page 12, line 26 - page 13, line 22 page 21, line 27 - page 22, line 6	1,5,8, 10,11
Y	figures 1,2  ----- -/-	2-4,6,7, 9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 January 2005

Date of mailing of the international search report

03/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Real Cabrera, R



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2004/003151

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 93/10665 A (NIRO ATOMIZER AS) 10 June 1993 (1993-06-10) page 8, line 27 - page 9, line 15 page 11, line 21 - line 29	2-4, 6, 7, 9
A	figure 1	1, 5, 10, 11
X	----- US 2 641 453 A (TEALE ROBERT R) 9 June 1953 (1953-06-09)	1, 5-7
Y	column 1, line 46 - column 2, line 10 column 2, line 46 - column 3, line 7 column 3, line 32 - line 45	2-4
A	figure 2	8-11
X	----- US 4 416 548 A (CARRE OLOF G ET AL) 22 November 1983 (1983-11-22)	1, 5-7
Y	column 2, line 33 - line 56 column 3, line 38 - line 51 column 4, line 16 - line 43	2-4
A	figure 1	8-11
A	----- US 4 141 957 A (SCHULLER HANS ET AL) 27 February 1979 (1979-02-27) figure	1-11
A	----- DE 31 23 743 A (FINNREG OY) 18 March 1982 (1982-03-18) the whole document	1-11
	-----	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2004/003151

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03033097	A	24-04-2003	EP 1436057 A2	14-07-2004
			WO 03033097 A2	24-04-2003
			US 2003152500 A1	14-08-2003
			US 2004187770 A1	30-09-2004
WO 9310665	A	10-06-1993	WO 9310665 A1	10-06-1993
US 2641453	A	09-06-1953	NONE	
US 4416548	A	22-11-1983	SE 445052 B	26-05-1986
			AT 375107 B	10-07-1984
			AT 87981 A	15-11-1983
			AU 540698 B2	29-11-1984
			AU 6723381 A	17-09-1981
			BR 8101440 A	15-09-1981
			CA 1150551 A1	26-07-1983
			DE 3109530 A1	28-01-1982
			FI 810708 A ,B,	14-09-1981
			FR 2478154 A1	18-09-1981
			JP 1003995 B	24-01-1989
			JP 1520594 C	29-09-1989
			JP 56144283 A	10-11-1981
			NO 810852 A ,B,	14-09-1981
			NZ 196482 A	28-02-1985
			SE 8001970 A	14-09-1981
			SU 1212330 A3	15-02-1986
US 4141957	A	27-02-1979	AT 343917 B	26-06-1978
			AT 476476 A	15-10-1977
			CH 622961 A5	15-05-1981
			DE 2728849 A1	12-01-1978
			FR 2356685 A1	27-01-1978
			GB 1581765 A	17-12-1980
			US 4107409 A	15-08-1978
DE 3123743	A	18-03-1982	FI 802305 A	23-01-1982
			DE 3123743 A1	18-03-1982
			DK 295781 A ,B,	23-01-1982
			NO 811985 A ,B,	25-01-1982
			SE 439591 B	24-06-1985
			SE 8103870 A	23-01-1982

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

IB2004/003151

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 B01F7/00 B01F5/04 B01F3/08 B01F15/02 B01J13/02  
A61K9/16

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 B01F B01J A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 03/033097 A (CALABRESE RICHARD V ;DALZIEL SEAN MARK (US); FRIEDMANN THOMAS (US) 24 avril 2003 (2003-04-24) page 1, ligne 26 - ligne 33 page 4, ligne 16 - page 5, ligne 13 page 7, ligne 27 - ligne 31 page 8, ligne 30 - page 9, ligne 2 page 9, ligne 17 - ligne 32 page 10, ligne 13 - ligne 33 page 11, ligne 19 - ligne 29 page 12, ligne 26 - page 13, ligne 22 page 21, ligne 27 - page 22, ligne 6 figures 1,2	1,5,8, 10,11
Y	----- -/--	2-4,6,7, 9

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 janvier 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/02/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Real Cabrera, R

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 93/10665 A (NIRO ATOMIZER AS) 10 juin 1993 (1993-06-10) page 8, ligne 27 - page 9, ligne 15 page 11, ligne 21 - ligne 29 figure 1	2-4,6,7, 9
A	----- US 2 641 453 A (TEALE ROBERT R) 9 juin 1953 (1953-06-09) colonne 1, ligne 46 - colonne 2, ligne 10 colonne 2, ligne 46 - colonne 3, ligne 7 colonne 3, ligne 32 - ligne 45 figure 2	1,5,10, 11
X	----- US 4 416 548 A (CARRE OLOF G ET AL) 22 novembre 1983 (1983-11-22) colonne 2, ligne 33 - ligne 56 colonne 3, ligne 38 - ligne 51 colonne 4, ligne 16 - ligne 43 figure 1	1,5-7
Y	----- US 4 141 957 A (SCHULLER HANS ET AL) 27 février 1979 (1979-02-27) figure	2-4
A	----- DE 31 23 743 A (FINNREG OY) 18 mars 1982 (1982-03-18) le document en entier	8-11
A	----- US 4 141 957 A (SCHULLER HANS ET AL) 27 février 1979 (1979-02-27) figure	1-11
A	----- DE 31 23 743 A (FINNREG OY) 18 mars 1982 (1982-03-18) le document en entier	1-11

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

IB2004/003151

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 03033097 A	24-04-2003	EP 1436057 A2 WO 03033097 A2 US 2003152500 A1 US 2004187770 A1	14-07-2004 24-04-2003 14-08-2003 30-09-2004
WO 9310665 A	10-06-1993	WO 9310665 A1	10-06-1993
US 2641453 A	09-06-1953	AUCUN	
US 4416548 A	22-11-1983	SE 445052 B AT 375107 B AT 87981 A AU 540698 B2 AU 6723381 A BR 8101440 A CA 1150551 A1 DE 3109530 A1 FI 810708 A ,B, FR 2478154 A1 JP 1003995 B JP 1520594 C JP 56144283 A NO 810852 A ,B, NZ 196482 A SE 8001970 A SU 1212330 A3	26-05-1986 10-07-1984 15-11-1983 29-11-1984 17-09-1981 15-09-1981 26-07-1983 28-01-1982 14-09-1981 18-09-1981 24-01-1989 29-09-1989 10-11-1981 14-09-1981 28-02-1985 14-09-1981 15-02-1986
US 4141957 A	27-02-1979	AT 343917 B AT 476476 A CH 622961 A5 DE 2728849 A1 FR 2356685 A1 GB 1581765 A US 4107409 A	26-06-1978 15-10-1977 15-05-1981 12-01-1978 27-01-1978 17-12-1980 15-08-1978
DE 3123743 A	18-03-1982	FI 802305 A DE 3123743 A1 DK 295781 A ,B, NO 811985 A ,B, SE 439591 B SE 8103870 A	23-01-1982 18-03-1982 23-01-1982 25-01-1982 24-06-1985 23-01-1982